

ОСОБЕННОСТИ УРОВНЯ СТЕРОИДНЫХ И БЕЛКОВЫХ ГОРМОНОВ У БЕРЕМЕННЫХ С НИЗКИМ РАСПОЛОЖЕНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ

ДИВАКОВА Т.С.*, ЛОБАН Е.И.***, ПЛЕНИНА Л.В.**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

*кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ПК**

*УЗ «Лельчицкая ЦРБ» ***

Резюме. С целью оптимизации ведения беременных с плацентарной недостаточностью при низком расположении плаценты проведена оценка изменений уровня стероидных (свободный эстриол, прогестерон, кортизол) и белковых (плацентарный лактоген, β -субъединица хорионического гонадотропина) гормонов в сыворотке крови в сроки 19-20, 27-28, 32-33 недели до и после лечения. 3 курса терапии препаратами диавитол и диасплен приводило к нормализации уровня гормонов за счет восстановления маточно-плацентарного кровообращения, метаболической функции клеток плаценты, формирования физиологической структурности плаценты.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, низкая плацентация, гормоны, диавитол, диасплен.

Abstract. For the purpose of optimizing the process of treating pregnant women with placental insufficiency and a low arrangement of placenta, an assessment of changes in levels of steroid (free aetriol, progesterone, cortisol) and albuminous (placental lactogen, β 1 of horionic gonadotropin) hormones in blood serum in pregnancy phases of 19-20, 27-28, 32-33 weeks before and after treatment has been performed. Three courses of therapy by pharmaceuticals Diavitolum and Diasplenum led to normalization of hormone levels at the expense of restoration of utero-placental blood circulation, metabolic function of placenta cells, and formation of the physiologic structure of placentae.

Keywords: placental insufficiency, low placentae formation, Diavitolum, Diasplenum.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ПК, тел-27-23-50. – Дивакова Т.С.

Низкая плацентация при беременности, как правило, сопровождается недостаточным функционированием маточно-фетоплацентарного комплекса, обусловленного характером васкуляризации нижних отделов матки и снижением плацентарного кровотока [1]. Оценить степень нарушения в маточно-фетоплацентарном комплексе на ранних стадиях позволяет как ультразвуковое исследование плода, плаценты, кровотока в сосудах плаценты, так и определение уровня гормонов, вырабатываемых в плаценте и в надпочечниках плода [2, 3, 4, 5]. Большое количество исследований, направленных на выявление диагностических критериев фетоплацентарной недостаточности (ФПН) приводит нередко к гипердиагностике или гиподиагностике ФПН [6], что диктует необходимость оценки изменений синтеза гормонов на протяжении II и III триместров беременности и возможности их коррекции в процессе лечения плацентарной недостаточности при низком расположении плаценты.

Цель исследования – изучить особенность изменений системного уровня стероидных и белковых гормонов у беременных с низким расположением плаценты во II и III триместрах.

Методы

Уровень гормонов (свободный эстриол – Э, прогестерон – П, кортизол – К, плацентарный лактоген – ПЛ, β -субъединица хорионического гонадотропина – ХГЧ) в сыворотке крови изучали у беременных в сроки 19-20, 27-28, 32-33 недели, находившихся в отделении для рожениц и беременных и наблюдавшихся в женской консультации УЗ «Лельчицкая ЦРБ» в 2007-2009 гг. Все пациентки были разделены на группы. В I (основную) группу вошли 27 беременных с низкой плацентацией и подозрением на плацентарную недостаточность. Во II (контрольную) группу вошли 15 женщин с физиологичным расположением плаценты без плацентарной недостаточности. Возраст беременных колебался от 18 до 40 лет и был схож в группах. Степень плацентарной недостаточности оценивали по классификации Российского национального руководства по акушерству и гинекологии, 2007 год. Компенсированную форму плацентарной недостаточности имели 24 (88,9%) пациентки, субкомпенсированную – 3 (11,1%) из I группы. Не было случаев декомпенсированной формы плацентарной недостаточности. Исход беременности завершился во всех случаях благополучно, родами через естественные родовые пути в сроки 36-40 недель с рождением живого ребенка. Средняя масса детей была идентична (3288 г и 3487 г соответственно), ростом от 50 до 57см, оценкой по шкале Апгар 8 и более баллов, с физиологическим течением неонатального периода. Внутриутробная гипотрофия выявлена лишь в 1 (3,7%) случае у ребенка с гестационным возрастом 36 недель.

В зависимости от вида медикаментозной терапии беременных I группы разделили на 2 подгруппы. Курс медикаментозной терапии проводили средствами отечественного производства в подгруппе Ia - диавитол (антигипоксическое действие, улучшает микроциркуляцию тканей, стимулирует репаративные и трофические процессы) по 5,0 мл в/венно медленно на 250 мл 5% раствора глюкозы в сочетании с диаспленом (улучшает метаболическую функцию пла-

центры, антигипоксическое действие, стимулятор репаративных процессов, усиливает действие диавитола) по 5,0 мл в/мышечно 1 раз/сут, или зарубежного в подгруппе Iб – актовегин (антигипоксическое действие, стимулирует репаративные и трофические процессы) по 5,0 мл в/венно медленно на 250 мл 5% раствора глюкозы в течение 10 дней [7].

Определение стероидных гормонов (К, Э, П) проводили методом радиоиммунологического анализа с использованием гамма – анализатора WIZARD 1470, Wallac (Финляндия) с помощью наборов реагентов: РИА-КОРТИЗОЛ-СТ, СТЕРОН-Е₃-¹²⁵, РИА-ПРОГЕСТЕРОН-СТ (Республика Беларусь). Определение ПЛ проводили методом иммуноферментного анализа с использованием прибора АИФ М/340 с помощью набора реагентов hPL (Placental Lactogen, Human) DRG International, Inc. (США). Определение ХГЧ производили методом иммунорадиометрического определения с использованием гамма – анализатора WIZARD 1470, Wallac (Финляндия), 2002 г.в. с помощью набора реагентов hCG IRMA KIT (Россия). Всем пациенткам был осуществлен шестикратный забор крови из периферической вены утром натощак до и после проведения курса медикаментозной терапии на протяжении II – III триместров беременности.

Характер изменений в системе «мать-плацента-плод» изучали с помощью ультразвукового сканирования с доплерометрией на аппаратах «Voluson 730 Expert» и «Siemens Sonoline G 60 S», кардиотокографии плода на фетальных мониторах «Cadence» и «BIOSYS IFM-500».

Патоморфологическое исследование последов осуществляли путем вырезки ее фрагментов с последующей фиксацией в 10% нейтральном формалине, проводкой и заливкой в парафин, окраской срезов при толщине 3-5 мкм гематоксилином и эозином [8]. Микроморфометрическое исследование проводили в произвольно выбранном участке плаценты в 10 полях зрения при увеличении микроскопа x150, x400, x900.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ «STATISTICA» 6.0. с вычислением М-среднего значения, m – ошибка среднего. Сравнительный анализ произведен с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Уровень стероидных и белковых гормонов у беременных с низким расположением плаценты представлен в таблице 1.

Таблица 1

Уровень гормонов в сыворотке крови у беременных с низким расположением плаценты и плацентарной недостаточностью

Группа, характер лечения	Гормон	19-20 недель		27-28 недель		32-33 недель	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Iа Диавитол + Диасплен n=17	К (нмоль/л)	494,2±4,8*	558,8±5,9**	541,3±5,5*	668,5±5,2**	562,7±5,7*	661,1±6,1
	Э (нмоль/л)	26,5±2,4*	29,4±2,1	32,7±3,1*	38,4±3,7	39,7±3,7*	49,9±4,2
	П (нмоль/л)	275,0±6,5*	320,4±6,9	430,2±7,3*	347,0±5,1	643,0±6,4	621,5±5,9
	ПЛ (мг/л)	2,2±0,1*	2,9±0,2**	3,9±0,3*	4,7±0,5**	5,5±0,6*	5,7±0,4
	ХГЧ (МЕ/л)	1708,7±48,3	1681,1±47,3	1840,4±52,2	1733,1±54,6	1707,8±43,1*	1611,3±39,8

Группа, характер лечения	Гормон	19-20 недель		27-28 недель		32-33 недель	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Iб Актовегин n=10	К (нмоль/л)	473,1±3,9*	564,0±4,8**	552,1±5,3*	644,6±4,9	517,9±4,5*	637,0±5,9**
	Э (нмоль/л)	26,3±1,9*	29,9±2,2	31,8±2,9*	37,2±3,5	38,3±3,1*	45,0±4,1
	П (нмоль/л)	248,7±4,8*	369,8±6,8**	463,3±8,9	398,7±5,3	617,2±5,3	663,0±6,1
	ПЛ (мг/л)	2,1±0,1*	2,5±0,2**	3,6±0,3*	3,7±0,2	4,9±0,5*	5,5±0,6**
	ХГЧ (МЕ/л)	1697,5±44,2	1740,4±49,3	1876,1±48,4	1545,4±42,7	1813,9±46,3*	1480,0±38,7**
II n=15	К (нмоль/л)	562,8±6,9	—	718,1±9,3	—	632,1±8,5	—
	Э (нмоль/л)	32,9±3,4	—	46,8±4,5	—	51,7±4,1	—
	П (нмоль/л)	361,9±7,8	—	372,9±8,6	—	687,3±6,8	—
	ПЛ (мг/л)	2,7±0,2	—	4,5±0,5	—	7,8±0,4	—
	ХГЧ (МЕ/л)	1700,9±56,6	—	1561,6±44,6	—	1475,5±38,2	—

Примечание: * – различия между основной группой и контрольной достоверны при $P < 0,05$,

** – различия между основной группой до лечения и после лечения достоверны при $P < 0,05$.

Уровень К крови при низкой плацентации (I группа) был ниже в 1,3 раза во II и III триместрах в сравнении с контрольной группой, что отражает падение метаболических процессов в плаценте и снижение выработки К надпочечниками плода на фоне низкой плацентации и плацентарной недостаточности. После медикаментозной терапии рост уровня К нормализовывался.

Уровень свободного Э крови в I группе беременных на всех сроках был ниже ($p < 0,05$), чем во II группе, что отражало падение стероид-синтетической функции плаценты и печени плода на фоне низкой плацентации. В процессе проводимой терапии отмечена нормализация концентрации Э, а именно повышение в 1,4-1,5 раз в III триместре.

Сравнительная оценка показателей П I и II групп свидетельствовала о наличии низкого уровня последнего в I группе в 1,3 раза только в начале II триместра и схожих уровнях на более поздних сроках. Некоторыми исследователями указывалось, что изменение концентрации П при нарушениях развития беременности наиболее значимо в I триместре и менее значимо в поздних сроках беременности [4], [9]. При плацентарной недостаточности, возникающей на фоне нарушения созревания плаценты, как правило имеется падение уровня П. При замедленном созревании плаценты происходит компенсаторное увеличение массы плаценты и, наоборот, повышение продукции П [1], что имело место в настоящем исследовании. После лечения уровень П кардинально не менялся.

Уровень ПЛ сыворотки крови в I группе беременных как и во II возрастал с ранних сроков II триместра до III триместра. Однако степень возрастания ПЛ была ниже ($p < 0,05$) при низкой плацентации в сравнении с беременными при нормальном расположении плаценты, что свидетельствовало о нарастании истощения функции фетоплацентарной системы. После проведения лечения синтез ПЛ нормализовывался.

Уровень ХГЧ крови в I группе беременных имел тенденцию к повышению ($p > 0,05$) в сравнении со II группой, отражая процесс напряжения и неустойчивости функционирования фетоплацентарного комплекса при аномальном

расположении плаценты. Чрезмерное увеличение содержания ХГЧ в сыворотке крови во II триместре беременности может свидетельствовать о развитии выраженной плацентарной недостаточности и неблагоприятном перинатальном исходе [4]. После курса терапии уровень ХГЧ нормализовывался и был схож с контролем на всех сроках.

Таким образом, снижение концентрации свободного Э и ПЛ в 1,3-1,4 раза в 19-20 и 27-28 недель беременности в сочетании с подъемом П и ХГЧ в 1,2 раза является прогностическим фактором развития плацентарной недостаточности.

В результате проведенного лечения беременных с плацентарной недостаточностью с использованием диавитола, диасплена и актовегина показало идентичную нормализацию уровня гормонов материнско-фетоплацентарного комплекса (таблица 1).

Патоморфологическое исследование последов I и II групп показало, что при обзорной микроскопии в полях зрения были видны ветвистые и терминальные ворсины, выстланные однорядным синцитиотрофобластом с достаточным количеством синтициальных узлов. Терминальные ворсинки мелкие, в межворсинчатом пространстве местами видны скопления фибрина. Хориальная и децидуальная пластинки обычного гистологического строения. При диссоциированном созревании плаценты в 3 случаях из I группы имел место вариант гиповаскуляризованных хаотичных ворсинок, стволые ворсины были относительно нормальные, с достаточным просветом сосудов, вокруг артерий имелись фиброзные манжетки, но у некоторых сосудов они отсутствовали. Эмбриональных ворсин было мало или совсем не было. В полях зрения преобладали беспорядочные мелкие ворсинки с единичными узкими капиллярами. Синцитий скудный, строма ворсин клеточная, межворсинчатое пространство уменьшено в объеме. Морфометрическое исследование плаценты в случаях относительной нормы (в 20 случаях из I группы и 14 из II) и при диссоциированном созревании плаценты (в 7 случаях из I группы и 1 случае из II) показало наличие отличий в количественных показателях синтициальных узлов, ветвистых ворсин, просветов сосудов в ветвистых ворсинах, а также количественных показателей элементов клеточного микроокружения сосудов в ветвистых ворсинах. Так при анализе по медианам в относительно неизменной плаценте наблюдалось значительно большее количество синтициальных узлов и ветвистых ворсин, а также большее количество просветов сосудов по сравнению с наблюдениями патологической плаценты. При изучении клеточного микроокружения сосудов ветвистых ворсин в случаях диссоциированного созревания последа имело место увеличение количества фибробластов и макрофагов в сравнении с нормой.

Оказалось, что нарушение процесса созревания плаценты в виде диссоциированного имело место при выраженном снижении уровня ПЛ и неконъюгированного Э с 19-20 недель гестации. При изначально высоком содержании в крови ПЛ и неконъюгированного Э во II триместре беременности отмечено нормальное созревание плаценты.

Заключение

1. Низкая плацентация у беременных сопровождается формированием плацентарной недостаточности, разнонаправленным нарушением синтеза стероидных и белковых гормонов (свободный Э, П, К, ПЛ, ХГЧ) в маточно-фетоплацентарном комплексе.

2. Для определения плацентарной недостаточности наиболее информативным является оценка снижения синтеза свободного Э и ПЛ во II и III триместрах беременности.

3. Лечение беременных с плацентарной недостаточностью и низким расположением плаценты, состоящее из 3 курсов терапии препаратами диавитол и диасплен позволило улучшить исходы беременностей и родов за счет нормализации маточно-плацентарного кровообращения, нормализации синтеза гормонов в плаценте и надпочечниках плода.

4. Анализ морфометрического исследования последов показал протективное действие диавитола, диасплена и актовегина на физиологическое формирование и сохранение структуры плаценты в III триместре беременности при раннем начале лечения плацентарной недостаточности.

Литература

1. Филиппов, О. С. Плацентарная недостаточность / О. С. Филиппов. – М.: «МЕДпресс-информ», 2009. – 159 с.

2. Малевич, Ю. К. Фетоплацентарная недостаточность / Ю. К. Малевич, В. А. Шостак. – Минск: «Беларусь», 2007. – 158 с.

3. Рец, Ю. В. Структурно-гормональные проявления хронической плацентарной недостаточности / Ю. В. Рец // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 31.

4. Сидорова, И. С. Клинико-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности / И. С. Сидорова, И. О. Макаров. – М.: «Мед. информ. Агенство», 2005. – 295 с.

5. Antepartum fetal risk assessment: the role of the fetal biophysical profile score / F. A. Manning [et al.] // Bailliere's clin. Obstet. Gynec. – 1987. – Vol. 156. – N 3. – P. 527-533.

6. Харкевич, О. Н. Совершенствование медицинской помощи беременным женщинам / О. Н. Харкевич. – Минск: БГУ, 2001. – 186 с.

7. Лобан, Е. И. Диавитол в лечении беременных с хронической плацентарной недостаточностью / Е. И. Лобан, Т. С. Дивакова // Безопасное материнство в XXI веке: сборник мат. VIII съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Респ. Беларусь, 17–18 окт. 2007 г. – Витебск, 2007. – С. 250-252.

8. Милованов А.П. Патология системы мать – плацента – плод / А. П. Милованов. – М.: «Медицина», 1999. – 447 с.

9. Szekeres-Bartho, J. Progesterone-receptor mediated immunomodulation and anti-abortion effects / J. Szekeres-Bartho // The role of progesterone induced Blocking Factor (PIBF): IX World congress of gynec. Endocrinology. Solvey Pharmaceuticals Satellite Symposium, 4 Dec., 2001 yr.